ITEM 102 : SCLEROSE EN PLAQUES

SEP = maladie inflammatoire chronique du SNC **:** réaction inflammatoire contre la myéline
- Prévalence 1/1000 en France (100 000 patients):
  - Adulte jeune (20-40 ans)
  - Prédominance féminine (70% = 3 femmes : 1 homme)
  - Gradient Nord > Sud
- FdR :
. Génétiques : antécédents **familiaux**, caucasiens, haplotype HLA DR2/1501
. Environnementaux : virale (**EBV**…), hygiène excessive, tabagisme (actif/passif), carence en vitamine D, obésité
- Facteur protecteur : parasitoses ++

Physiopathologie

- **Plaques de démyélinisation focale** = atteignent toutes les zones myélinisées (nerf optique, zones périventriculaires, corps calleux, cervelet, moelle) de la SB centrale : **bloc de conduction nerveuse**
- **Atteinte axonale : secondaire ET primitive ++**
- Régression des symptômes entre les poussées au stade initial : **réversibilité initiale du bloc de conduction** et/ou **possibilité de remyélinisation** des fibres intactes par les **oligodendrocytes ++**
- Séquelles persistantes après les poussées au fur et à mesure de l'évolution : **dégénérescence axonale secondaire** et/ou **remyélinisation insuffisante**

Diagnostic

C

= Manifestations cliniques variées, le plus souvent monosymptomatique (60%) à la phase initiale
Poussée = Apparition subaiguë (quelques heures/jours), durée **> 24h**, récupération ± complète :
. Apparition de nouveaux symptômes
. Aggravation de symptômes préexistants
. Réapparition d'anciens symptômes
d'apparition subaiguë (quelques heures/jours), durant > 24h, de récupération ± complète
→ Par définition, 2 poussées sont toujours séparées de **> 1 mois**
- **Progression** = aggravation continue sur une période **> 1 an**

Poussées inaugurales

NORB (Névrite optique rétro-bulbaire)

= **BAV subaiguë**, avec **douleur périorbitaire** (80% des cas) augmentée à la **mobilisation** des globes oculaires : révélatrice dans **1/4** des cas
- **Scotome central**, **dyschromatopsie rouge-vert, DPAR**
- **FO** :
  . **Normal** ++
  . Ou **œdème papillaire** = 10% des cas : **neuro-papillite**
- **P**uis **pâleur papillaire** après 2 semaines (**atrophie optique séquellaire**)
- **Récupération visuelle complète en 6 mois** (80% des cas)

Myélite partielle

- **Troubles sensitifs des membres de** topographie médullaire ± troubles moteurs/sphinctériens **:** picotements, fourmillements, sensations d'hypoesthésie, d'anesthésie, des douleurs, des décharges, des sensations de striction ou d'étaux, de ruissellement, de chaud, de froid.
- **Signe de Lhermitte évocateur++ :**
  - Démyélinisation cordons postérieurs = moelle spinale cervicale
- **IRM médullaire** :
  - Lésion médullaire ovalaire **< 3 vertèbres**
  - Occupant **< 50% de largeur** en axial.

Autres

Moins fréquent :
- TC : sd vestibulaire central, diplopie (POM)
- Cervelet : ataxie
- Hémisphérique : sensitif/moteur
- Sd multifocal

Phase progressive

- **Paraparésie spastique** = inaugure forme progressive primaire = trouble de ~~la~~ marche insidieux.
- **Ataxies progressives** possibles mais rares.

Autres symptômes

- Tronc cérébral :
  - **Névralgie du trijumeau** (item 97).
  - **Paralysie faciale** (item 99) (centrale ou périphérique)
  - **Sd vestibulaire** (**nystagmus** (persistant après rémission), **vertige, ataxie**),
  - **Dysarthrie**
- **Syndrome cérébelleux**
- **Troubles mictionnels : hyperactivité vésicale, hypertonie sphinctérienne**
- **Troubles digestifs** (**constipation**), **anorectaux** (**incontinence**), **génitaux** (**dysfonction érectile**)
- **Asthénie**
- **Troubles cognitifs**

<table>
<tr><td rowspan="8">Diagnostic</td><td rowspan="2">C</td><td>Phénomène d'Uhthoff</td><td colspan="3">= Réapparition transitoire brève (durant quelques minutes) d'un ancien symptôme lors d'une exposition à la chaleur : fièvre, exercice, bain chaud, fortes chaleurs.</td></tr>
<tr><td colspan="4">- Dissémination temporelle des lésions : succession d'épisodes neurologiques dans le temps (> 30 jours) ➝ interrogatoire, clinique, ou IRM
- Dissémination spatiale des lésions : plusieurs zones du SNC ➝ interrogatoire, clinique, IRM
➝ Si diagnostic non possible après 1ère poussée = syndrome clinique isolé</td></tr>
<tr><td rowspan="5">PC</td><td>IRM cérébrale ± médullaire</td><td colspan="3">= Lésion substance blanche : hypersignal T2/FLAIR et iso T1, ovoïde, taille > 3 mm, sans effet de masse
- Localisation (« PSJM ») :
- Périventriculaire ++ (contact avec un ventricule, de grand axe perpendiculaire aux ventricules)
- Sous-tentorielle
- Juxta-corticale (contact avec le cortex)
- Médullaire
- Injection : lésions récentes < 1 mois = prennent le gadolinium
- Corrélation clinique :
. Les lésions visualisées sont souvent cliniquement asymptomatiques
. La lésion responsable d'une poussée n'est visible que dans 2/3 des cas</td></tr>
<tr><td>Ponction lombaire</td><td colspan="3">- Bandes oligoclonales d'IgG en immunofixation et en iso-électrofocalisation (> 90% des cas)
- Sécrétion intrathécale d'IgG = index IgG > 0,70
- Hyperprotéinorachie modérée < 1 g/L (dans 25% des cas)
- Pléiocytose > 4/mm^3 (1/3) : formule lympho-plasmocytaire, généralement < 50/mm^3
➝ PL normale = n'élimine pas le diagnostic de SEP
➝ Non obligatoire au diagnostic dans les formes rémittentes si clinique/IRM évocatrices</td></tr>
<tr><td>Potentiels évoqués</td><td colspan="3">= Peu utilisés en pratique (surtout si clinique compatible avec IRM ou LCS non concluant ou doute sur l'organicité des troubles) : augmentation du temps de latence centrale</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Diagnostic positif</td><td rowspan="4">Critères de McDonald 2017</td><td colspan="3">➝ Diagnostic possible dès 1ère poussée si dissémination spatiale et temporelle à l'IRM (gadolinium)
➝ Si les critères ne sont pas remplis : attente d'une nouvelle poussée clinique ou IRM à 3-6 mois</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Dissémination spatiale</td><td>≥ 2 lésions</td><td>= Diagnostic clinique de dissémination spatiale</td></tr>
<tr><td>1 lésion</td><td>= IRM : lésions dans ≥ 2 territoires sur 4 (périventriculaire, sous-tentorielle, juxta-cortical et médullaire)
➝ Si symptomatologie médullaire ou tronc cérébral, la lésion symptomatique n'est pas prise en compte</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Dissémination temporelle</td><td>≥ 2 poussées</td><td>= Diagnostic clinique de dissémination temporelle</td></tr>
<tr><td>1 poussée</td><td>= IRM :
- ≥ 2 lésions d'âge différent (rehaussée et non rehaussée)
- Apparition d'une nouvelle lésion lors du suivi</td></tr>
<tr><td colspan="2">Critères 2017</td><td colspan="2">Diagnostic autorisé dès la 1ère poussée si tableau clinique typique, à condition de :
- Dissémination spatiale ET temporelle
- Dissémination spatiale ET inflammation du LCS à la PL (présence de bandes oligoclonales seulement)</td></tr>
<tr><td>DD</td><td colspan="4">➝ Aucun des examens n'est spécifique de la SEP, et peuvent être perturbé dans des maladies simulant une SEP
- Maladie inflammatoire systémique : sarcoïdose, lupus, maladie de Behçet, Gougerot-Sjögren, artérite cérébrale
- Infection à tropisme neurologique
- Maladie cérébrovasculaire à attaques successives
- Atteinte neurologique localisée (même si évoluant par poussée) : tumeur, malformation vasculaire, Arnold-Chiari
- Encéphalomyélite aiguë disséminée : événement unique post-infectieux (ou post-vaccin)
- Neuro-optico-myélite de Devic : atteinte optico-spinale (cécité), associée à des Ac anti-NMO sériques (ou Ac anti-aquaporine 4) = contre-indication aux immunomodulateurs ++ = Corticothérapie</td></tr>
<tr><td>Evolution</td><td colspan="4">- Pronostic : baisse modérée de l'espérance de vie de 5-10 ans, 50% de gêne à la marche > 8 ans
- Imprévisible :
. Forme bénigne (absence d'invalidité > 15 ans) : 25% des malades, aggravation tardive possible
. Forme très sévère (handicap rapide) : 10% des malades
- FBP (bon pronostic) : âge de début jeune, mode rémittent, long délai entre les 2 premières poussées
- FMP (mauvais pronostic) : âge de début tardif > 40 ans, type primitivement progressif, atteinte motrice initiale</td></tr>
</table>

Evolution	Formes cliniques			- **Forme rémittente-récurrente** (**85%** au début) = aggravation progressive par poussées, entrecoupées de rémissions (± séquelles) - **Forme secondairement progressive** (**40 à 50%** des cas) = passage à une forme progressive : après **15 à 20 ans** en moyenne - **Forme primaire progressive** (**15%** au début) = progression d'emblée, **sans poussée** : début plus tardif vers 40 ans, sex-ratio = 1, généralement avec atteinte médullaire chronique
TTT de poussée	→ Uniquement si **poussée sévère** avec symptômes invalidants			
	Cortico-thérapie IV			= **Bolus de méthylprednisolone IV 0,5 à 1 g/j** sur 3h pendant **3 jours** : accélère la récupération de la poussée, sans effet sur le niveau de récupération et la prévention des poussées - Mesures associées : bilan pré-corticothérapie (signes infectieux, **BU, ECG, ionogramme**), **HBPM à dose préventive**, supplémentation potassique, régime pauvre en sel et en sucre rapide - Peut être réalisé **à domicile** après une 1ère perfusion en hospitalisation (sauf précaution particulière)
TTT de fond	But = **diminuer la fréquence des poussées** et **ralentir la progression du handicap** - Médicaments d'exception (prescription par un neurologue), prescription initiale hospitalière - Changement de traitement de fond si : insuffisamment efficace (poussées, aggravation des séquelles), mal toléré, risques à long terme (néoplasie, LEMP…), grossesse			
	1er palier	*Immunomodulateur*	**Interféron β**	= **Injection IM** ou **SC** 1/semaine : ↘ de **30-40%** la fréquence des poussées - EI : **SPG (sd pseudogrippal)**, **réaction** au point d'injection, **leucopénie**, **cytolyse** - CI : grossesse, dépression grave, épilepsie non contrôlée - Mesures associées : **paracétamol, contraception efficace** - Surveillance : **NFS, transaminases** tous les 3 mois
			Acétate de glatiramère	= **Injection SC** quotidienne: efficacité identique - EI : **réaction cutanée** au point d'injection, **lipoatrophie**, **allergie**
			Diméthyl-fumarate	= **PO** quotidienne: efficacité identique - EI : **bouffées congestives**, **troubles digestifs** - Surveillance : **NFS**, **transaminases**
			Teriflunomide	= **PO** quotidienne: efficacité identique - EI : **diarrhée**, **diminution de la densité capillaire**, **tératogène** - Surveillance : **NFS**, **transaminases**
			Ocrelizumab	- Ac monoclonal anti-CD20 en cures semestrielles - EI : augmentation légère des infections bronchopulmonaires - Le **seul traitement de fond qui a prouvé son efficacité dans les formes primitivement progressives de SEP +++** - Ralentit l'accumulation du handicap en comparaison au placebo chez environ 25 % des patients traités. - Indication limitée aux **formes progressives récentes,** avec un **handicap faible**, ayant une **activité inflammatoire clinique ou radiologique**.
	2e palier		**Fingolimod**	= **Modulateur des récepteurs à la sphingosine-1P** (bloque certains lymphocytes hors de la circulation) : ↘ de **50%** la fréquence des poussées et la progression du handicap - **PO** 1 cp/j - EI : **TDR**, **œdème maculaire**, **infection**, **lymphopénie**, **cytolyse**
			Natalizumab	= **Ac anti-intégrine** (bloque le passage de la barrière hémato-encéphalique par les lymphocytes) : ↘ de **70%** la fréquence des poussées et de la progression du handicap - Perfusion hospitalière **IV mensuelle** - EI : **allergie, Ac neutralisant persistant**, **leucoencéphalite multifocale progressive** (à **JC virus** : **sérologie Ac anti-JC virus obligatoire avant traitement**, suivi répété)
			Mitoxantrone	= **Anthracycline** : perfusion **IV mensuelle** - **Toxicité cardiaque** et **hématologique** : utilisation limitée dans le temps
			Ocrelizumab	- Aussi indiqué en 2ème ligne

<table>
<tr><td rowspan="6">TTT de fond</td><td></td><td>Immunomodulateur</td><td>Autres</td><td>Alemtuzumab :
= Perfusion IV sur 5 jours, puis 2e perfusion sur 1 jours 1 an plus tard
- EI : syndrome de relargage cytokinique, dysthyroïdie, PTI, néphropathie
- Effet inducteur, permettant en théorie de supprimer, après réalisation de deux cures à un an d'intervalle, le clone lymphocytaire autoréactif, avec un effet prolongé dans le temps
Cladribine :
= PO en 2 cycles de quelques jours à un an d’intervalle
- Effet inducteur, entraînant une efficacité prolongée sur les poussées de plusieurs années
→ Cladribine et alemtuzumab peu utilisés car non remboursés</td></tr>
<tr><td rowspan="5">TTT symptomatique</td><td colspan="3">= Multidisciplinaire : kinésithérapie, rééducation, psychologique, ergothérapie, soins infirmiers, aide sociale…</td></tr>
<tr><td>Spasticité</td><td colspan="2">- Kinésithérapie : lutte contre l’hypertonie et les déformations
- Antispastique = baclofène : en cas de spasticité néfaste, à dose minimale efficace (risque d’hypotonie aggravant les troubles moteurs)
- Spasticité sévère : injection locale de toxine botulique, pompe intrarachidienne de baclofène</td></tr>
<tr><td>Trouble urinaire</td><td colspan="2">= Explorés par mesure du résidu post-mictionnel, débitmétrie, bilan urodynamique et échographie
- Hyperactivité détrusorienne (urgenturie) : anticholinergique (ex : oxybutinine)
- Hyperactivité du sphincter lisse (rétention vésicale) : α-bloquant (ex : tamsulosine)
- RPM : auto-sondages intermittents quotidiens, injection intra-vésicale de toxine botulique</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td colspan="2">- Médicament antiasthénique (hors AMM, peu efficace) : amantadine, modafinil
- Activité physique</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Trouble de la marche : fampridine
- Douleur : antalgiques classiques, antidépresseurs tricycliques ou antiépileptiques
- Trouble érectile : suivi sexologique/psychothérapique, IPDE5, injections intracaverneuses
- Constipation : RHD, laxatifs, suppositoires
- Syndrome dépressif : suivi psychologique/psychothérapique, antidépresseur</td></tr>
<tr><td>Autre</td><td colspan="3">- Grossesse : amélioration pendant la grossesse, avec un rebond en post-partum immédiat
- Vaccin des patients avec SEP : aucune augmentation du risque de poussée ou d’aggravation du handicap
→ Vaccins vivants contre-indiqués en cas d’immunosuppresseurs (fièvre jaune, ROR, varicelle)</td></tr>
</table>